

## KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

<b>Teenuse nimetus</b>	Vereloome tüvirakuproduktist $\alpha/\beta$ T- ja CD19+ B- lümfotsüütide ex vivo eemaldamine  Vereloome tüvirakuproduktist CD34+ rakkude ex vivo positiivne selektsioon
<b>Taotluse number</b>	1460
<b>Kuupäev</b>	10.08.2021

### 1. Lühikokkuvõtte taotlusest

#### 1.1. Ülevaade taotluse sisust

Vereloome tüvirakuproduktist  $\alpha/\beta$  T- ja CD19+ B- lümfotsüütide ex vivo eemaldamise ja vereloome tüvirakuproduktist CD34+ rakkude ex vivo positiivse selektsiooni teenuse lisamise Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetellu algatas Eesti Kudede ja Organite Transplantatsiooni Ühing.

#### 1.2. Taotletav teenus

Teenus on näidustatud patsientidele, kes vajavad allogeenset vereloome tüvirakkude siirdamist, kuid kellel ei leidu sobivat registridoonorit või haiguse kulu tõttu ei ole piisavalt aega registridoonori otsinguks. Allogeenset vereloome tüvirakkude siirdamist kasutatakse mitmete maliigsete ja mittemaliigsete haiguste ravis. Reeglina soovitakse nii sugulasdoonori kui registridoonori valikul, et HLA sobivus doonori ja retsiipiendi vahel oleks HLA A, B, C, DRB1 ja DQB1 lookustes 100% ehk 10/10 (erandjuhtudel 9/10). Paraku on HLA identse sugulasdoonori leidmise tõenäosus 25% ja patsientidel, kellel sobivat sugulasdoonorit ei ole, on sobiva registridoonori leidmise tõenäosus 60%. Selliste patsientide jaoks on võimalik kasutada haploidenset doonorit, kus doonoriks on ühe haplotüübi (50%) ulatuses sobiv doonor, ning reeglina on selline doonor perekonnas olemas, enamasti on selleks ema või isa (päriime kummaltki vanemalt ühe HLA haplotüübi) või ka ühe haplotüübi osas sobivad õed- vennad.

Haploidenset siirdamise puhul proovitakse eemaldada siirikust rakud, mis põhjustavad siirik-peremees vastast reaktsiooni ning jätta siirikusse sisse rakud, mis on vastutavad immuunsüsteemi taastumise eest mõistliku aja jooksul. Siirikut on võimalik töödelda *in vivo* manustades patsiendile siirdamise eelselt ATG ja/või siirdamise järgselt tsüklofosfamiidi. Antud meetodit kasutatakse eelkõige täiskasvanud patsientide puhul. Teiseks võimaluseks on töödelda siirikut *ex vivo* eemaldades sellest enim tüsistusi tekitavad rakud. See meetodika leiab kasutust juhtudel, kus retsiipiendiks on lapspatient. Siiriku *ex vivo* töötluseks kasutatakse spetsiaalset aparatuuri (nt.Miltenyi Biotec, CliniMACS Prodigy) ja vastavaid ühekordseid kulutarvikuid.

Kuna haploidenset siirdamine on pigem harvikmeetod, millele alternatiivi ei ole, siis randomiseeritud uuringuid teostada ei saa. Seetõttu on ka tehtud uuringud väiksemahulised. Ka ei ole olemas ravijuhiseid, kuhu oleks võimalik mahutada kogu teadmine siirdamiste kohta.

Taotleja tõi välja, et meetodi kasutamiseks ravijuhiseid ei ole. Kõige lähedasem võiks olla „Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune

disorders: current practices in Europe“, 2015. See käsitleb siirdamise indikatsioone ja doonori valikut diagnooside kaupa. Samas ei ütle artikkel, millisel meetodil alternatiivse doonoriga siirdamist peaks läbi viima, see otsus sõltub väga paljudest nüanssidest ning on siirdamiskeskuse valik. Meditsiinilise tõenduspõhisuse hindaja tõi välja, et EBMT (*The European Society for Blood and Marrow Transplantation*) on välja andnud ravijuhise haploidentse vereloome tüvirakkude siirdamise doonori valikuks (Ciurea SO et al. 2020).

Vereloome tüvirakkude siirdamise korral on kõige olulisemaks kõrvaltoimeks (kuni 30%) äge ja krooniline GVHD (transplantaat-peremehe-vastu reaktsioon). Allogeense vereloome tüvirakkude siirdamisel enamus tekkivad kõrvaltoimeid ja tüsistusi ei ole otseselt seotud siiriku päritoluga, vaid nende teke on seotud mitmete patsiendist, tema haigusest ning siirdamise kulust tulenevate faktoritega. Haploidentse siirdamise puhul ei ole kõrvaltoimeid ja tüsistusi rohkem kui registridoonorilt pärinevate vereloome tüvirakkude siirdamise puhul.

Vereloome tüvirakkude loovutamine haploidentseks siirdamiseks toimub afereesi teel. Kui esimese afereesiprotseduuri käigus kogutud ning  $\alpha/\beta$  T- ja CD19+ B- lümfotsüütide *ex vivo* eemaldamise järgselt pole CD34+ rakkude hulk siirdamiseks piisav, siis teostatakse järgmisel päeval teine afereesiprotseduur ning sellest produktist teostatakse CD34+ rakkude positiivne selektsioon.

### 1.3. Alternatiiv

Taotleja ei toonud välja alternatiivseid teenused. Meditsiinilise tõenduspõhisuse hindaja on osaliseks alternatiivse teenusena nimetanud nabaväädi tüvirakkude siirdamise ja osaliseks teoreetiliseks alternatiiviks CAR-T ravi ehk kimäärse antigeeni retseptori T-rakkude ravi. Taotleja neid samaväärseks ei hinnanud, samuti puudub eelpool nimetatud ravimeetodite osutamise võimalus Eestis.

## 2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Tabelis 1 on toodud taotletava põhiprotseduuri kulukomponendid ja teenuse hinnaarvutus, tabelis 2 lisaprotseduuri kulukomponendid ja hinnaarvutus. Taotleja hinnangul lisandub põhiprotseduurile (32 248,62 eurot) **20%-l** ravijuhtudest CD34+ lisaprotseduur (21 757,22 eurot), millest tulenevalt on ravijuhu keskmine maksumus **36 600,06** eurot.

Tabel 1. Taotletava põhiprotseduuri hinnaarvutus

Ressursi nimetus	Ühik	Kogus	Ühiku-maksumus (eurodes)	Maksumus kokku (eurodes)
<b>Personal</b>				
Laboriarst/spetsialist	minut	720	0,6244	449,57
<b>Ruumid</b>				
Protseduuriruum	minut	720	1,9025	1 369,80
<b>Seadmed</b>				
CliniMACS Prodigy seade	minut	720	13,2836	9 564,23
<b>Materjalid ja ravimid</b>				
Ühekordsed materjalid	tükk	61	342,0277	20 863,69
<b>Tugiteenused</b>				

Patsiendi haldus	määratlemata	0,5	0,924	0,46
IT-ressursid	kirjeldamata	4	0,1855	0,74
Jäätmekäitlus	kilogramm	0,1	1,278	0,13
<b>Hind kokku:</b>				<b>32 248,62</b>

Tabel 2. Taotletava lisaprotseduuri hinnaarvutus

Ressursi nimetus	Ühik	Kogus	Ühiku- maksumus (eurodes)	Maksumus kokku (eurodes)
<b>Personal</b>				
Laboriarst/spetsialist	minut	720	0,6244	449,57
<b>Ruumid</b>				
Protseduurideruum	minut	720	1,9025	1 369,80
<b>Seadmed</b>				
CliniMACS Prodigy seade	minut	720	13,28365	9 564,23
<b>Materjalid ja ravimid</b>				
Ühekordsed materjalid	tükk	18	1159,094	10 372,29
<b>Tugiteenused</b>				
Patsiendi haldus	määratlemata	0,5	0,924	0,46
IT-ressursid	kirjeldamata	4	0,1855	0,74
Jäätmekäitlus	kilogramm	0,1	1,278	0,13
<b>Hind kokku:</b>				<b>21 757,22</b>

### 3. Kulutõhususe analüüs

#### 3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

Kulutõhususe hinnanguid või uuringuid teaduskirjanduse otsinguga ei leitud. Meetodit kasutatakse juhul, kui puudub sobiv sugulas- või registridoonor ehk puudub alternatiiv.

#### 3.2. Kulutõhusus Eestis

Teenust ei ole varasemalt Eestis osutatud, kuid Eesti patsientidele on Tartu Ülikooli Kliinikumis teostatud kolmel korral siirdamist haploidentse doonori ja siiriku *ex vivo*  $\alpha/\beta$  T- ja CD19+ B-lümfotsüütide eemaldamisega. Siiriku *ex vivo* töötlemine on toimunud Helsingis, Lundis ja Kopenhaagenis.

Taotleja hinnangul lisandub põhiprotseduurile (32 248,62 eurot) 20%-l ravijuhtudest CD34+ lisaprotseduur (21 757,22 eurot). Sellest tulenevalt on ravijuhu keskmine maksumus 36 600,06 eurot.

Arvestades, et praeguseni on patsiendid suunatud ravile välisriiki (Taani), kus teenuse hind on olnud 22 205 eurot ja millele on lisandunud vereloome tüvirakkude ja terapeutiliste rakkude kullerteenus (kood 3086) 1035,25 eurot ehk kokku 23 240,25 eurot, siis oleks lisanduv kulu ligikaudu 13 359,81 eurot ühe ravijuhu kohta.

### 4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

#### 4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Taotluse ja lisaküsimuste vastuste alusel on prognoos kuni viis teenust vajavat patsienti aastas ja iga patsient vajab teenust üks kord, 20%-l ravijuhtudest lisandub CD34+ lisaprotseduur. Seega on arvestatud kulude suurenemisega viie patsiendi kohta.

Taotletava teenuse kasutamisel lisanduvad ravijuhule kõik allogeense siirdamise käigus patsiendile osutatud tervishoiuteenused, mis on erinevatel juhtudel erinevad, sõltuvad siirdamise kulust, komplikatsioonide hulgast ja raskusastmest ning ei ole seetõttu detailselt välja toodavad.

Taotleja hinnangul lisandub põhiprotseduurile (32 248,62 eurot) 20%-l ravijuhtudest CD34+ lisaprotseduur (21 757,22 eurot). Sellest tulenevalt on ravijuhu keskmine maksumus 36 600,06 eurot.

Seni on teenust vajavad patsiendid või rakud (Rootsi) suunatud välisriikidesse (Taani, Soome). Teenuse hind välisriigis (Taanis) on olnud 22 205 eurot, millele on lisandunud vereloome tüvirakkude ja terapeutiliste rakkude kullerteenus (kood 3086) 1035,25 eurot. Seetõttu on lisakulu tabelis väheneva kuluna arvesse võetud need kaks patsienti, kellel on plaanilise välisravi kaudu teenus vereloome tüvirakkude *ex vivo* manipulatsioon teostatud 2020. a välisriigis ja arvestatud nende kahe patsiendi välisravi kulude vähenemisega.

Taotletava teenuse lisakulu on toodud tabelis 3.

Tabel 3. Taotletava teenusega kaasnev lisakulu

	2021	2022	2023	2024
Teenuse osutamise arv aastas	5	5	5	5
Uue teenuse hind	36 600	36 600	36 600	36 600
<b>Uue teenuse kulu</b>	<b>183 000</b>	<b>183 000</b>	<b>183 000</b>	<b>183 000</b>
Teenuse hind välisriigis	44 410	44 410	44 410	44 410
Vereloome tüvirakkude ja terapeutiliste rakkude kullerteenus (1035,25 eurot)	2071	2071	2071	2071
<b>Lisakulu ravikindlustuse eelarvele</b>	<b>136 519</b>	<b>136 519</b>	<b>136 519</b>	<b>136 519</b>

#### 4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused

Patsiendi poolt tehtavaid kulutusi taotluse alusel ette ei nähta. Omaosaluse rakendamine ei ole põhjendatud, teenust osutatakse lastele.

#### 4.3. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud

Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus puudub. Taotluses on välja toodud, et teenuse osutajaks on Tartu Ülikooli Kliinikum. Tervishoiuteenust osutatakse nii ambulatoorselt kui statsionaarselt, sest doonori tüvirakkude aferees toimub ambulatoorsetes tingimustes ja doonori *ex vivo* töödeldud rakkude ülekande retsiptiendile toimub statsionaarselt. Raviarve erialaks on hematoloogia. Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks ei ole kohaldatav, personal vajab väljaõpet ja teenuseosutaja valmisolek tervishoiuteenuse osutamiseks on alates 2021. aastas II-III kvartalist. Teenust saab osutada tervishoiuteenuse osutaja, kellel on olemas allogeense vereloome tüvirakkude siirdamise kogemus. Uue teenuse juurutamisel on vajalik vastav aparatuur ja ka personali väljaõpe.

#### 4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

Tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks ei ole vaja kohaldada tingimuste sätestamist. Teenust osutatakse Tartu Ülikooli Kliinikumis, kus on pikaajaline kogemus allogeense vereloome tüvirakkude siirdamisel. Raviotsuse teenuse kasutamiseks teeb ekspertkomisjon, hematoloogide konsiilium.

### 5. Kokkuvõte

Esitatakse lühikokkuvõte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul

	Vastus	Selgitused
<b>Teenuse nimetus</b>	Vereloome tüvirakuproduktist $\alpha/\beta$ T- ja CD19+ B- lümfotsüütide ex vivo eemaldamine Vereloome tüvirakuproduktist CD34+ rakkude ex vivo positiivne seleksioon	
<b>Ettepaneku esitaja</b>	Eesti Kudede ja Organite Transplantatsiooni Ühing	
<b>Teenuse alternatiivid</b>	Ei.	Meetodit kasutatakse juhul, kui puudub sobiv sugulas- või registridoonor ehk puudub alternatiiv.
<b>Kulutõhusus</b>	Kulutõhusust ei hinnatud.	
<b>Omaosalus</b>	Ei.	
<b>Vajadus</b>	Patsientide arv Eestis 5. Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku 6.	20% ravijuhtudest lisandub CD34+ lisaprotseduur.
<b>Teenuse piirhind</b>	<b>36 600,06 eurot.</b>	
<b>Kohaldamise tingimused</b>	Ei.	
<b>Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku</b>	<b>136 519 eurot aastas.</b>	
<b>Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta</b>	Vereloome tüvirakuproduktist $\alpha/\beta$ T- ja CD19+ B- lümfotsüütide ex vivo eemaldamine ja vereloome tüvirakuproduktist CD34+ rakkude ex vivo positiivne seleksioon on teenus, mille puhul on tegu haploidentse allogeense vereloome tüvirakkude	

	siirdamisega, kus siirikut töödeldakse ex vivo eemaldades sellest enim tüsistusi tekitavad rakud. See meetoodika leiab kasutust juhtudel, kui puudub sobiv sugulus- või registridoonor ehk puudub alternatiiv ja retsiipiendiks on lapspatsient. Teenuse kohaldamise tingimusi ei ole vaja sätestada.	
--	---	--

## 6. Kasutatud kirjandus

1. *Locatelli et al. Outcome of children with acute leukemia given HLA-haploidentical HSCT after ab T-cell and B-cell depletion. Blood. 2017;130(5):677-685.*
2. *Bertaina et al. Unrelated donor vs HLA-haploidentical a/b T-cell- and B-cell-depleted HSCT in children with acute leukemia. Blood. 2018;132(24):2594-2607.*
3. *Im HJ et al. Recent advances in haploidentical hematopoietic stem cell transplantation using ex vivo T cell-depleted graft in children and adolescents. Blood Res. 2016 Mar;51(1):8-16.*
4. *Ciurea SO et al. The European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) consensus recommendations for donor selection in haploidentical hematopoietic cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2020 Jan;55(1):12-24.*
5. <https://www.cibmtr.org/ReferenceCenter/SlidesReports/SummarySlides/pages/index.aspx>